

周産期心筋症の早期診断法の開発とわが国初の診療ガイドライン作成研究

研究要旨：周産期心筋症は、心筋疾患既往のない健常女性が、妊娠から産後にかけて心機能低下・心不全を発症する、母体間接死亡原因の上位疾患である。息切れや浮腫などの心不全症状が、健常妊産婦も訴える症状と類似している上、心不全症状を訴える妊産婦の受診先が、心不全診療を日常的に行っていない産科医や一般内科医のことも多く、診断が難しい。そこで、産科医をはじめとする関係多領域の医療従事者が、早期に心不全・心筋症を診断できる指針の作成が急務の課題である。本研究では、周産期心筋症のわが国初の診療ガイドラインを作成すると同時に、妊娠高血圧症候群などの疾患危険因子を持つ妊産婦を対象に、心不全症状の聴取と心不全スクリーニング検査（心エコー、BNP測定）を行う多施設共同研究を実施し、この研究成果から、スクリーニング検査の対象者、時期、方法、費用対効果を検討し、周産期心筋症の早期診断法を確立する。

A. 研究目的

周産期心筋症は、心筋疾患の既往のない妊産婦が、心機能低下・心不全を発症する特異な心筋症である。最新の遺伝子解析研究では、拡張型心筋症と一部病態がオーバーラップしていることが判明している (Ware et al. NEJM, 2017)。母体間接死亡原因の上位疾患にもかかわらず、産科と循環器科の境界にあり、疾患概念の周知が不十分である。息切れ・浮腫などの心不全症状は、健常妊産婦も訴える症状に似ている上、多くの場合で心不全初診医が、普段心不全診療に携わっていない産科医や一般内科医となり、診断が難しい。一方、診断時心機能は予後と相関しており (Kamiya CA, et al. Circ J, 2011)、早期診断による予後改善が見込まれる。疾患概念の普及を含め、循環器科、産科など関連各科の医療従事者が簡便に利用でき、早期診断に寄与する診断・診療ガイドラインの作成は、喫緊の課題である。

周産期心筋症患者の半数以上は、産科的危険因子（高年妊娠、妊娠高血圧症候群、多胎妊娠、子宮収縮抑制剤の使用）を有している。また、患者の1割は心筋症の家族歴を持つ。妊娠高血圧症候群や多胎等の妊産婦を対象にした単施設心エコー研究では、1.7%の症例で周産期心筋症を認めたとの報告がある (古株哲也ら、日本産婦人科学会、2012)。そこで、上記の危険因子をもつ妊産婦を対象に、心不全マーカーであるBNP測定と心エコー検査を行う多施設共同研究を実施し、適切なスクリーニング検査とその対象・時期について検討する。得られた成果は、当該疾患の早期診断につながると期待される。

B. 研究方法

(1) 診療ガイドラインの作成

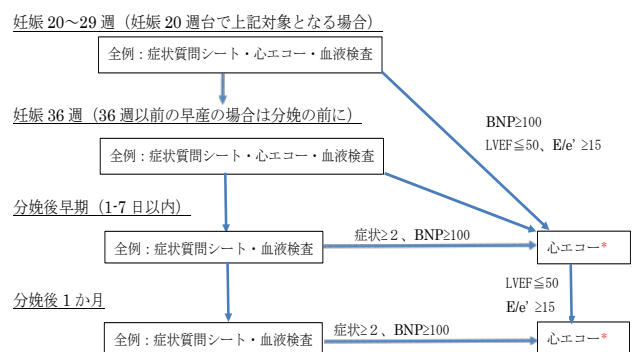
平成 28-29 年厚生労働科学研究（難治性疾患政策研究事業）「周産期（産褥性）心筋症の、早期診断検査確立研究と診断ガイドライン作成研究」班から引き続き、「特発性心筋症に関する調査研究」班により、当該疾患についての国内初の診療ガイドラインを作成、関連学会の承認を得、公表する。

(2) ハイリスク妊婦における早期診断検査研究

①対象患者

周産期心筋症危険因子(妊娠高血圧症候群、多胎、拡張型心筋症の家族歴、2 週間以上の子宮収縮抑制剤[β 受容体刺激薬]の使用)を有する妊産婦。

②研究プロトコール：



③データ収集：個人特定情報を排除したデータを、非公開専用サーバーで収集し、共同研究者間で共有する。

(倫理面への配慮)

ハイリスク妊婦における早期診断検査研究においては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、人を対象とする医学研究に関する倫理指針ならびに本邦

における法的規制要件を遵守する。平成 26 年に国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得ており、インフォームド・コンセントを全例取得したうえでを行っている。症例登録においては、個人、施設のプライバシー保護は最優先とし、個人情報（氏名、生年月日、住所など、個人を特定できる情報）は調査項目としない。本研究は、UMIN-CTR 登録（試験 ID: UMIN000020345）済である。

C. 研究結果

(1) 診療ガイドラインの作成

診療のガイドラインを作成し、日本産科婦人科学会、日本心不全学会の評価、賛同を得た。編集は、厚生労働省科学研究難治性疾患政策研究事業「周産期心筋症ガイドライン作成」班、「特発性心筋症に関する調査研究」班と明記し、「周産期心筋症診療の手引き」として中外医学社から出版した（2019 年 4 月 1 日発行、資料 1）。

診療の手引き発刊にあたり、各種学会で発表、報告を行った。

また、「診療の手引き」中の疫学の項に関連し、発症率の詳細な国際比較を行い、日本における発症率が、推定 15,533 分娩に 1 例であること、母体死亡率と周産期心筋症の発症率に正の相関があることを報告した (Isogai T and Kamiya CA, *Int Heart J*, 2019, in press)。

(2) ハイリスク妊婦における早期診断検査研究

平成 31 年 3 月 29 日現在、21 施設参加（国立循環器病研究センター、三重大学医学部附属病院、トヨタ記念病院、浜松医科大学医学部附属病院、[自治医科大学附属病院：研究協力終了]、大阪府立母子保健総合医療センター、静岡県立こども病院、東京都立墨東病院、筑波大学附属病院、九州大学病院、北里大学病院、国立成育医療研究センター、帯広厚生病院、聖路加国際病院、徳島大学病院、榊原記念病院、広島市立広島市民病院、大阪医科大学附属病院、三重中央医療センター、東京都立多摩総合医療センター、北海道大学病院）、データ登録済症例数 510 例（資料 2）。研究は順調に進行しており、当初の予定通り、令和元年 9 月 30 日新規症例登録終了し、解析を予定している。

これら周産期心筋症に関連した研究班会議と、最新知見を広める目的で、平成 31 年 3 月に第 7 回周産期心筋症ミーティングを開催した。

D. 考察

周産期心筋症は、産科と循環器科の境界領域に属する希少疾患であるため、疾患概念すら十分周知されていない。母体死亡の主な原因疾患の一つであるが、発症時期が産後 7 週以降の場合や慢性心不全化する場合、母体死亡統計に反映されないこともある。心不全症状が健常妊産褥婦も訴える症状と酷似していること、多くの場合で心不全初診医が産科医や一般内科医など、普段心不全診療に携わっていない医師であること、などから診断遅延傾向にある。専門医だけでなく、関係各科の医師が早期診断できる検査体系を構築するための診療ガイドライン作成が急務の課題であった。本研究により、わが国初の診療の手引きが作成、出版できたことは、大きな成果である。

妊婦の高年化が進んでいるが、周産期心筋症の発症率は年齢とともに増加する。生殖医療の普及で、周産期心筋症の危険因子の一つである多胎妊娠も増加している。米国では、これら危険因子を持つ妊婦の増加と共に、周産期心筋症の患者数も増加している。欧米と日本の周産期心筋症の臨床像は相似しているが、発症率は欧米のほうが 2~5 倍高く、また、隣国韓国の疫学調査では、周産期心筋症の発症は約 1700 分娩に 1 人と、欧米からの報告とほぼ同じ結果であった。今後、わが国でも患者の増加が見込まれる。より安全な母児環境の整備に、本研究が果たす役割は非常に大きいと考える。

E. 結論

妊産婦死亡の主な原因の一つである周産期心筋症について、研究班と関連学会により、わが国初の診療の手引きを作成し、出版した。

息切れや浮腫などの心不全症状が、健常妊産婦も訴える症状に類似しており、周産期心筋症の診断は困難である。一方、診断時心機能は、慢性期予後に直結しており、早期診断の重要性が示唆される。そこで、周産期心筋症の危険因子を持つ妊婦を対象にした早期診断法確立のための多施設共同研究を行い、順調に進捗している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 学会発表

1. 論文発表

厚生労働省科学研究難治性疾患政策研究事業「周産期心筋症ガイドライン作成」班、「特発性心筋症に関する調査研究」班編集、公益社団法人日本産科婦人科学会、一般社団法人日本心不全学会「周産期心筋症診療の手引き」中外医学社、2019

Isogai T, Kamiya CA. Worldwide incidence of peripartum cardiomyopathy and overall maternal mortality. Int Heart J. 2019 in press.

Kamiya C. Peripartum cardiomyopathy. Maternal and Fetal Cardiovascular Disease. Springer. 117-128, 2019

神谷千津子「周産期心筋症」週刊医学のあゆみ 26 8(9);711-714,2018

神谷千津子「循環器疾患（心疾患、血管疾患・高血圧、周産期心筋症）」モダンフィジシャン38(11); 1145-1148,2018

神谷千津子「周産期心筋症と心疾患合併妊娠—周産期心筋症の治療と心疾患合併妊娠の注意点」週刊医学のあゆみ 266(13);1187-1191,2018

神谷千津子、吉松淳「周産期心筋症」産婦人科の実際67(1) ; 1-5,2018

神谷千津子「周産期心筋症」心エコー 19(2);182-188,2018

2. 学会発表

神谷千津子、「Peripartum Cardiomyopathy: The Overview and Japanese Clinical Guideline」第83回日本循環器学会総会・学術集会 3.30.2019 横浜

神谷千津子、「Hot Topics in Peripartum Cardiomyopathy: Genetics and Disease-specific Treatment」第83回日本循環器学会総会・学術集会 3.31.2019 横浜

神谷千津子、「Anti-prolactin Therapy in Patients with Peripartum Cardiomyopathy: Results from PREACHER」第83回日本循環器学会総会・学術集会 3.31.2019 横浜

神谷千津子「周産期心筋症～診療ガイドラインから～」第22回日本心不全学会学術集会 10.12. 2018 東京

神谷千津子、池田智明「周産期心筋症の診療ガイドライン」第22回日本心不全学会学術集会 10.13.2018 東京

神谷千津子、吉松淳「周産期心筋症～多様性と共通性～」第4回日本心筋症研究会 6.2.2018 奈良

神谷千津子「妊娠高血圧症候群と周産期心筋症」第7回臨床高血圧フォーラム 5.19.2018 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

中外医学社より出版の「周産期心筋症診療の手引き」の印税は、承認学会である日本産科婦人科学会と日本心不全学会に納入。個人の利益は発生していない。

周産期心筋症診療の手引き



厚労科研「周産期心筋症ガイドライン作成」班
「特発性心筋症の調査研究」班
公益社団法人 日本産科婦人科学会
一般社団法人 日本心不全学会
中外医学社 2019年

- I. 序文
- II. 診断基準
- III. 疫学
- IV. リスク因子
- V. 病因
- VI. 生理・画像検査
- VII. 病理組織学的診断
- VIII. 妊産婦における症状・身体所見の診方と検査の進め方
- IX. 鑑別診断
- X. 遺伝学的検査
- XI. 治療
- XII. 予後

付記1 ハイリスク妊娠における早期診断法
付記2 周産期心筋症 症例集

PREACHER II 症例登録数進捗状況

施設番号	施設名	症例数	(HPアップ済み/ データクリーニング)
1	国立循環器病研究センター	29	(18/11)
2	三重大学医学部附属病院	53	(52/1)
3	トヨタ記念病院	156	(31/125)
4	浜松医科大学医学部附属病院	32	(32/0)
5	自治医科大学附属病院	6	(6/0)
6	大阪府立母子保健総合医療センター	2	(0/2)
7	静岡県立こども病院	55	(55/0)
8	東京都立墨東病院	6	(6/0)
9	筑波大学附属病院	56	(0/56)
10	九州大学病院	19	(8/11)
11	北里大学病院	75	(56/19)
12	国立成育医療研究センター	3	(3/0)
13	帯広厚生病院	12	(12/0)
14	聖路加国際病院	0	(0/0)
15	徳島大学病院	0	(0/0)
16	榊原記念病院	0	(0/0)
17	広島市立広島市民病院	2	(0/2)
18	大阪医科大学附属病院	4	(2/2)
19	三重中央医療センター	0	(0/0)
20	東京都立多摩総合医療センター	0	(0/0)
21	北海道大学病院	0	(0/0)
	合計	510	(281/229)

2019年9月30日 新規症例登録終了